



# AUSLEGESCHRIFT

## 1 280 879

Int. Cl.:

C 07 d

A 61 k

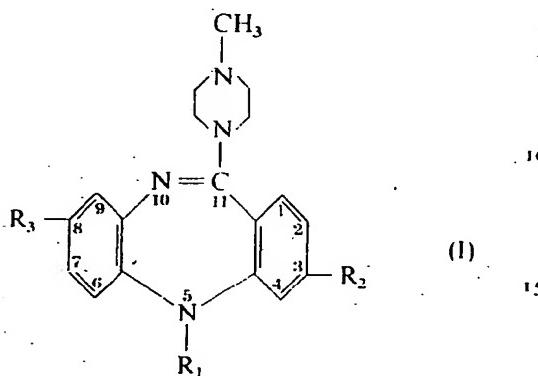
5

Deutsche Kl.: 12 p - 10/01  
30 h - 2/36

Nummer: 1 280 879  
Aktenzeichen: P 12 80 879.6-44 (W 30486)  
Anmeldetag: 7. August 1961  
Auslegetag: 24. Oktober 1968

### 1

Gegenstand der Erfindung sind 11-basisch substituierte 5 H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine der allgemeinen Formel



in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder den Methylrest, R<sub>2</sub> ein Wasserstoff- oder Chloratom, den Methyl- oder Methoxyrest und R<sub>3</sub> ein Wasserstoff- oder Chloratom, den Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylrest bedeutet, wobei mindestens einer der beiden Reste R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen 11-basisch substituierten 5 H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine und deren Salze sind neue Verbindungen, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln Verwendung finden, insbesondere als Antihistaminika, Analgetika und Neuroleptika. Einzelne davon eignen sich zur Behandlung von Depressionen.

Den erfindungsgemäßen Produkten gemeinsam ist die antihistaminäre Wirkung, welche derjenigen des als bestwirksam bekannten Antihistaminikums Me-pyraminmaleat [N,N - Dimethyl - N' - (2 - pyridyl)-N'-(p-methoxybenzyl)-äthyldiamin-Maleat] meist überlegen ist. Verbindungen mit weniger ausgeprägter Antihistaminwirkung kommt eine starke analgetische und/oder neuroleptische Wirksamkeit zu, welche diejenige des als analgetisch bestwirksam bekannten Codein-Hydrochlorid bzw. diejenige des stark wirksamen Neuroleptikums Chlorpromazin [10-(γ-Dimethylaminopropyl)-3-chlorphenothiazin] übertrifft. 40 Neuroleptisch besonders wirksam sind das 8-Chlor-11-(4-methylpiperazino)-5 H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin und seine Säureadditionssalze. Das erfindungsgemäße 5-Methyl-11-(4-methylpiperazino)-5 H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin zeigt sowohl das für Neuroleptika als auch das für Antidepressiva typische Wirkungsbild, wobei indessen die einzelnen Wirkun-

11-Basisch substituierte 5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine

Anmelder:

Dr. A. Wandler A. G., Bern

Vertreter

Dr. Dr. K. Köhler, Patentanwalt,  
8000 München 2, Amalienstr. 15

Als Erfinder benannt:

Dr. Jean Schmutz, Muri, Bern;

Dr. Fritz Hunziker, Bern;

Ernst Fischer, Bolligen (Schweiz)

Beanspruchte Priorität:

Schweiz vom 16. August 1960 (9276).

vom 2. Dezember 1960 (13-542)

### 2

gen dem vorerwähnten Neuroleptikum Chlorpromazin bzw. dem als bestwirksam bekannten Antidepressivum Imipramin [N-(γ-Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl] etwas unterlegen sind. Das gemeinsame Auftreten beider Wirkungen lässt jedoch bei Verwendung dieser Substanz als Antidepressivum gegenüber dem lediglich antidepressiv wirksamen Imipramine gewisse Vorteile erwarten, welche insbesondere bei der Behandlung agitierter Depressionen zum Ausdruck kommen dürften.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Wirkungen von erfindungsgemäßen 11-basisch substituierten 5 H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepinen zahlenmäßig erfasst, wobei gleichzeitig auch die Wirkungen der vorerwähnten Vergleichssubstanzen angegeben sind. In der Tabelle sind ferner die intravenösen und/oder oralen Toxizitäten bei der Maus als DL<sub>50</sub> angegeben.

BEST AVAILABLE COPY

Als Maß für die Antihistaminwirkung wird diejenige Wirkstoffmenge ( $PD_{50}$ ) angegeben, welche nach oraler Verabreichung die Versuchstiere (Meerschweinchen) zu 50% vor den durch Histamin-Aerosol hervorgerufenen asphyktischen Krämpfen zu schützen vermag. (Für einzelne Verbindungen wurde auf Grund der Voruntersuchungen keine  $PD_{50}$  ermittelt.)

Als Maß für die analgetische Wirkung wird diejenige Wirkstoffmenge ( $ED_{50}$ ) angegeben, welche nach oraler Verabreichung 50% der Versuchstiere (Mäuse) vor dem durch i. p. Verabreichung von 0,25 ml einer 0,04%igen 2-Phenyl-1,4-benzochinon-lösung wirkten Schmerzsyndrom zu schützen vermag.

Als Maß für die neuroplegische Wirkung dient einerseits diejenige Dosis ( $ED_{50}$ ), welche die Motilität, d. h. die Laufaktivität der Versuchstiere (Mäuse), auf 50% der Kontrollen herabsetzt. Andererseits ist

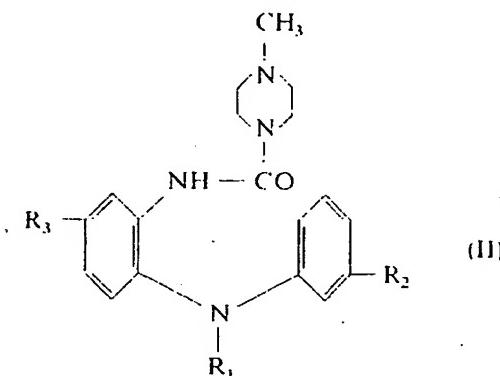
diejenige Dosis ( $ED_{50}$ ) an Wirkstoff angegeben, bei welcher die zur Erzielung der Weckreaktion (bewirkt durch elektrische Reizung der Formatio reticularis mesencephali) beim Kaninchen benötigte Spannung gegenüber derjenigen, welche beim nicht vorbehandelten Tier erforderlich ist, um 50% erhöht werden muß.

Als Maß für die antidepressive Wirkung ist einerseits diejenige Wirkstoffmenge ( $ED_{50}$ ) angegeben, welche an der Ratte die durch 60 Minuten später verabreichtes Tetrabenazin (10 mg/kg i. p.; 2-Oxo-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benz[a]chinolizin) hervorgerufenen Halstarre (Katalepsie) bei 50% der Versuchstiere auf weniger als 30 Sekunden herabsetzt, und andererseits diejenige Wirkstoffmenge ( $ED_{50}$ ), welche die durch das Tetrabenazin bewirkte Ptosis bei 50% der Versuchstiere aufhebt.

Verbindung	Toxizität		Antihistamin-wirkung Schutz vor asphyktischen Krämpfen $PD_{50}$ , mg/kg, p.o. (Meer-schweinchen)	Analgetische Wirkung 2-Phenyl- 1,4-benzochinon-Test $ED_{50}$ , mg/kg, p.o. (Maus)	Neuroplegische Wirkung		Antidepressive Wirkung	
	DL <sub>50</sub> (Maus) mg/kg, i.v.	mg/kg, p.o.			Motilitäts-dämpfung $ED_{50}$ , mg/kg, p.o. (Maus)	Hemmung der Weck- reaktion $ED_{50}$ , mg/kg, i.v. (Kaninchen)	Katalepsie	Ptosis $ED_{50}$ , mg/kg, i.p. (Ratte)
11-(4-Methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin .....	26	145	0,7					
3-Methyl-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin	27	160	0,07					
3-Methoxy-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin	24	200	0,07					
3-Chlor-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin	37	680	0,2					
8-Methyl-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin	67	210	0,9					
5-Methyl-8-chlor-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin .....	50	450	1,1	6,8				
8-Chlor-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin	61	340	1,3	2,95	2,5	1,5		
8-Trifluormethyl-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin .....	56	330	>30,0	10,0				
5-Methyl-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin	22	125	0,7		11		18,5	<10
Imipramine .....	35	385			130		12,5	3,5
Mepyraminmaleat .....	30	338	2,0			3,5	4,8	
Chlorpromazin .....	28	135						
Codein-Hydrochlorid ...	68			35				

BEST AVAILABLE COPY

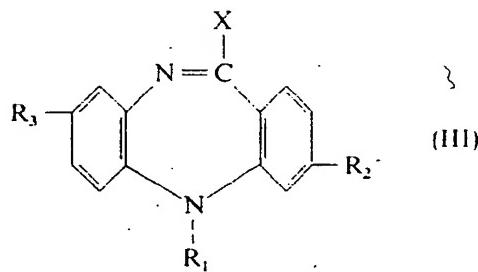
Man erhält die gewünschten Verbindungen, indem man ein Harnstoffderivat der allgemeinen Formel



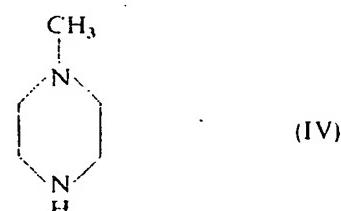
in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die obengenannte Bedeutung besitzen, mit der Ausnahme, daß R<sub>1</sub> nicht ein Wasserstoffatom sein kann, dehydratisierenden Bedingungen ausgesetzt, beispielsweise durch mehrstündige Einwirkung von Dehydratisierungsmitteln, wie Zinkchlorid, Aluminiumchlorid, Zinntetrachlorid oder Phosphorsäure, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels von geeignetem Siedepunkt, wie Benzol oder Toluol, vorzugsweise aber durch mehrstündiges Erhitzen mit Phosphoroxychlorid.

Jene Produkte, in welchen R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom ist, erhält man nach diesem Verfahren ausgehend von entsprechenden Verbindungen mit einer abspaltbaren Gruppe, beispielsweise einer Acylgruppe, in 5-Stellung, welche nach erfolgtem Ringschluß abgespalten wird.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen besteht darin, daß man ein 5-H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepinderivat der allgemeinen Formel



in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die obengenannte Bedeutung besitzen und X ein Halogenatom oder eine höchstens 3 Kohlenstoffatome aufweisende Alkoxy- oder Alkylmercaptoprogruppe darstellt, mit N-Methylpiperazin der Formel



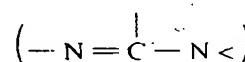
umsetzt. Dabei werden für die Herstellung jener Produkte, in welchen R<sub>1</sub> nicht ein Wasserstoffatom bedeutet, Imidhalogenide als Ausgangsstoffe bevorzugt, während es für die Herstellung von Produkten,

in welchen R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, günstiger ist, von Imidothioäthern auszugehen.

Die Umsetzung des Imidhalogenids, Imidoäthers oder Imidothioäthers mit N-Methylpiperazin erfolgt zweckmäßig, indem man die Komponenten, je nach ihren physikalischen Eigenschaften eventuell unter Verwendung eines inerten Verdünnungsmittels, wie Dioxan, Xylool, Mesitylen oder Decahydronaphthalin, während einiger Stunden bis zu mehreren Tagen auf eine Temperatur von vorzugsweise über 150°C erhitzt, sei es durch Erhitzen unter Rückfluß oder im Einschlüßrohr. Das N-Methylpiperazin wird dabei vorzugsweise in mindestens dreifachem molarem Überschuß verwendet. Die Reaktion wird oftmals durch Säure katalysiert, wofür dem Reaktionsgemisch einige Tropfen Eisessig (z. B. 5 Tropfen auf 10 g der Diazepinverbindung) zugesetzt werden können. Nach Einengen des Reaktionsgemisches verteilt man den Rückstand zweckmäßig zwischen Äther und Wasser und entzieht die gebildete Base z. B. durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure oder Essigsäure. Aus der nötigenen Menge mit Kohle geklärten Hydrochlorid- oder Acetatlösung kann man die Base mit Ammoniak aussäubern und, falls sie gut kristallisiert und in Äther schwer löslich ist, direkt durch Abfiltrieren isolieren, anderenfalls in Äther aufnehmen und die ätherische Lösung in üblicher Weise durch Auswaschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat aufarbeiten. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren oder Hochvakuumdestillation.

Soweit von einem Ausgangsstoff entsprechend Formel III, worin R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, ausgegangen wurde, kann in 5-Stellung gewünschentlich nachträglich in an sich bekannter Weise eine Methylgruppe eingeführt werden.

Die nach einem dieser Verfahren erhaltenen Basen der Formel I sind gelb, in den meisten Fällen kristallisierbar, sonst im Hochvakuum unzersetzt destillierbar und besitzen schon auf Grund der Amidingruppe rung



genügende Basenstärke, um mit anorganischen und organischen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Toluolsulfosäure, in Wasser beständige Salze zu bilden, in welcher Form die Produkte ebenfalls verwendet werden können.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II lassen sich nach an sich bekannten Methoden gewinnen, z. B. durch Umsetzen entsprechender o-Amino-diphenylamine erst mit Kaliumcyanat oder mit Phosgen und anschließend mit N-Methylpiperazin der Formel IV.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel III erhält man beispielsweise durch thermische Cyclisierung entsprechend substituierter o-Amino-diphenylamino-o'-carbonsäuren zum Lactam, dessen tautomere Form der Formel III entspricht, worin X eine Hydroxylgruppe ist. Durch Behandeln des Lactams einerseits mit Phosphorpentasulfid in siedendem Pyridin erhält man das in Alkalilauge lösliche, gelbe Thiolactam (Formel III; X = SH; tautomere Form), und daraus durch Alkylierung mit Alkali und Di-alkylsulfat den Imidothioäther (Formel III; X = S-

Alkyl), beide Stufen mit guter Ausbeute. Anderseits gewinnt man aus dem Lactam durch Behandeln mit einem Gemisch aus Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid das Imidchlorid und in entsprechender Weise die anderen Imidhalogenide.

## Beispiel 1

4.15 g des wie unten erhaltenen N - Methyl-2 - (4 - methylpiperazino) - carbonamido - 4 - chlor-diphenylamins werden mit 40 ml Phosphoroxychlorid während 9 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird zwischen Äther und verdünnter Ammoniaklösung verteilt. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen und mit verdünnter Essigsäure erschöpfend extrahiert. Aus der essigsauren Lösung wird die Base mit konzentrierter Ammoniaklösung frei gelegt und in Äther aufgenommen. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man nach Kristallisation aus Äther-Petroläther 2.6 g (66% der Theorie) 5-Methyl-8 - chlor - 11 - (4 - methylpiperazino) - dibenzo[b,e]-1,4-diazepin vom Schmelzpunkt 163 bis 165°C.

Das in diesem Beispiel verwendete Ausgangsmaterial erhält man wie folgt: Eine Lösung von 6.98 g N - Methyl - 2 - amino - 4 - chlor - diphenylamin und 3.64 g wasserfreiem Triäthylamin in 30 ml absolutem Toluol werden innerhalb einer Stunde unter Röhren und Eis-Kochsalz-Kühlung zu einer Lösung von etwa 3.3 g Phosgen in 50 ml Toluol getropft. Nach 3ständigem Röhren bei 20°C werden 12 g N - Methylpiperazin zugetropft. Nach weiterem 3½ständigem Röhren und Stehenlassen über Nacht wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingeeigt, und der Rückstand wird zwischen Äther und verdünnter Ammoniaklösung verteilt. Die Ätherphase wird zweimal mit Wasser gewaschen und mit verdünnter Essigsäure erschöpfend extrahiert. Aus der essigsauren Lösung wird die Base mit konzentrierter Ammoniaklösung frei gelegt und in Äther aufgenommen. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand erhält man 4.15 g rohes N - Methyl - 2 - (4 - methylpiperazino) - carbonamido - 4-chlor-diphenylamin.

## Beispiel 2

6.5 g 8-Chlor-11-methylmercapto-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin werden mit 16 g N-Methylpiperazin und 4 Tropfen Eisessig während 100 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird unter gelindem Erwärmen mit verdünnter Essigsäure behandelt. Die essigsaurer Lösung wird zur Abtrennung von etwas Ungelöstem filtriert und mit Kohle geklärt. Die Base wird mit konzentrierter Ammoniaklösung ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Kristallisation aus Aceton - Petroläther erhält man 5.38 g (69% der Theorie) 8-Chlor-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin in Form von gelben Prismen vom Schmelzpunkt 182 bis 183°C.

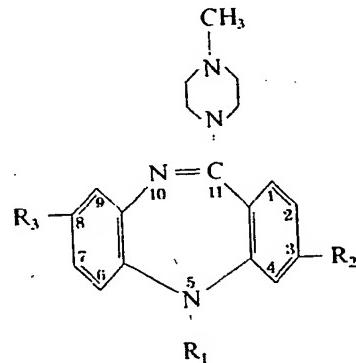
In analoger Weise wie in den oben beschriebenen Beispielen erhält man aus den entsprechenden Ausgangsstoffen die in der nachfolgenden Tabelle ge-

nannten Produkte. Darin haben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die Bedeutung der entsprechenden Substituenten in den Verbindungen der Formeln I, II und III. In der Klammer rechts bedeutet Ae Äther, Pe Petroläther und Ac Aceton.

Beispiel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> bzw. R <sub>3</sub>	Schmp. der Base
3	H	H	184 bis 185°C (aus Ae/Pe)
4	-CH <sub>3</sub>	H	124 bis 125°C (aus Ae/Pe)
5	H	8-OCH <sub>3</sub>	182 bis 184°C (aus Ae/Pe)
6	-CH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>	139°C (aus Ac/Pe)
7	H	3-CH <sub>3</sub>	168 bis 170°C (aus Ac/Pe)
8	H	8-CH <sub>3</sub>	188 bis 190°C (aus Ac/Ae)
9	-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	171 bis 173°C (aus Ac/Pe)
10	H	3-Cl	169 bis 171°C (aus Ae/Pe)
11	H	3-OCH <sub>3</sub>	212 bis 214°C (aus Ac/Pe)
12	H	8-CF <sub>3</sub>	193 bis 194°C (aus Ae/Pe)

## Patentansprüche:

1. 11-Basisch substituierte 5 H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine der allgemeinen Formel



in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder den Methylrest, R<sub>2</sub> ein Wasserstoff- oder Chloratom, den Methyl- oder Methoxyrest und R<sub>3</sub> ein Wasserstoff- oder Chloratom, den Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylrest bedeutet, wobei mindestens einer der beiden Reste R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, und deren Salze.

2. 8-Chlor-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin und seine Salze.

In Betracht gezogene Druckschriften:  
Österreichische Patentschrift Nr. 207 846;  
britische Patentschrift Nr. 738 013;  
Journal of the Chemical Society. 1959. S. 885 bis 889.

BEST AVAILABLE COPY